

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(11) Numéro de publication : **0 662 471 A2**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94402789.5**

(22) Date de dépôt : **06.12.94**

(51) Int. Cl.⁶ : **C07C 233/31, C07C 233/61, C07C 233/18, C07C 233/60, C07C 327/42, C07C 327/46, C07C 275/24, C07C 275/26, A61K 31/16, A61K 31/17, A61K 31/18**

(30) Priorité : **07.12.93 FR 9314630**

(43) Date de publication de la demande : **12.07.95 Bulletin 95/28**

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

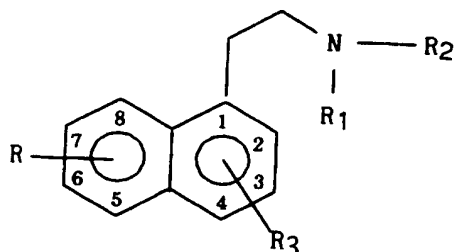
(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Depreux, Patrick**
75 rue Nationale
F-59280 Armentières (FR)

Inventeur : **Hait Mansour, Hamid**
122/303 rue d'Archimède
F-59100 Roubaix (FR)
Inventeur : **Lesieur, Daniel**
20 rue de Verdun
F-59147 Gondécourt (FR)
Inventeur : **Lefoulon, François**
8 rue Salesse
F-45000 Orléans (FR)
Inventeur : **Renard, Pierre**
50 Avenue de Villeneuve l'Etang
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : **Adam, Gérard**
9 Clos du Mesnil- Route du Pecq
F-78600 Le Mesnil Le Roi (FR)
Inventeur : **Delagrangé, Philippe**
52 Avenue Victor Cresson
F-92130 Issy Les Moulineaux (FR)

(54) **Dérivés naphthaléniques ayant une affinité pour les récepteurs de la mélatonine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.**

(57) L'invention concerne les dérivés de formule (I) :



(I)

dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la description.
Médicaments.

EP 0 662 471 A2

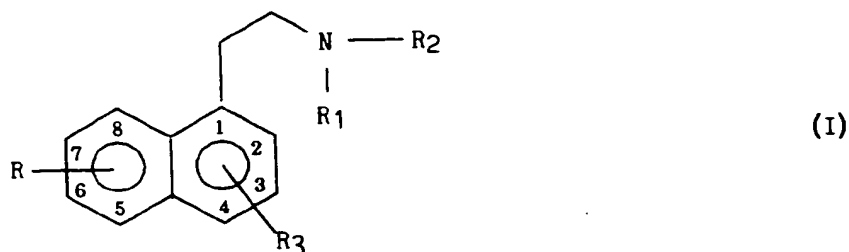
La présente invention concerne de nouveaux dérivés à structure naphthalénique, leur procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Le brevet EP 447285 décrit des dérivés naphthaléniques monosubstitués sur le cycle portant la chaîne alkylamide. La demande de brevet EP 530087 décrit des dérivés naphtylalkyluriques et naphtylalkylthiouriques également monosubstitués sur le cycle portant la chaîne alkylurée. Ces composés possèdent de nombreuses et intéressantes activités pharmacologiques de par leur affinité pour les récepteurs de la mélatonine. La demande de brevet EP 562956 décrit des dérivés naphthaléniques monosubstitués sur le cycle portant la chaîne alkylamide qui présentent un caractère antagoniste par rapport à la mélatonine. Le document DE-388566 décrit le 1-acétyl-4-(2-acétylamino-éthyl)-naphthalène mais uniquement en tant qu'intermédiaire de synthèse.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg (63), sept. 1985, page 333) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, page 222), les composés agissant sur le système mélatonergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, vol. 8, N° 3-4, 1990, page 272), antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, vol 8, n°3-4, 1990, page 267), analgésiques (Pharmacopsychiat., 20, 1987, page 222), pour le traitement de la maladie de Parkinson (J. Neurosurg (63), sept. 1985, page 331) et d'Alzheimer (Brain Research, 528, 1990, page 173). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin -clinical Perspectives, 1988, page 164-165), sur l'ovulation (Science vol 227, page 719-720), l'immunomodulation (Adv. Pineal Research, vol. 5, 1991) et le diabète (Clinical endocrinology, 24, 1986, page 363).

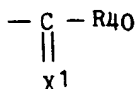
La demanderesse a découvert de nouveaux dérivés naphthaléniques disubstitués sur le cycle portant la chaîne alkylamide qui sont de puissants ligands des récepteurs de la mélatonine.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) :



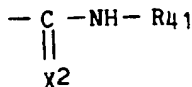
dans laquelle :

- R représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué et -O-R' ; avec R' représentant un hydrogène ou un radical alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, phénylalkyle substitué, diphenylalkyle, diphenylalkyle substitué ;
- R₁ représente un hydrogène ou un alkyle ;
- R₂ signifie
 - a)



dans lequel X¹ représente un atome de soufre ou d'oxygène et R₄₀ représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, alkényle, alkényle substitué, alkynyle et alkynyle substitué ;

ou
b)



dans laquelle X^2 représente un soufre ou un oxygène et R_{41} représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle ;

• R_3 représente un radical choisi parmi :

- (C_2-C_6) alkyle,
- (C_2-C_6) alkyle substitué,
- cycloalkylalkyle,
- cycloalkylalkyle substitué,
- alkényle,
- alkényle substitué,
- alkynyle,
- alkynyle substitué,
- hydroxyle en position 3,
- R_5 -alkyle-, avec R_5 étant substitué ou non substitué et représentant un radical choisi parmi pyridyle, phényle, naphtyle, thiényl, furyl, pyrimidyle, indolyle, benzofuryl, benzothiényl, quinolyle et isoquinolyle ;
- R_6 -CO-O-,
- et R_6 -CO-,

avec R_6 représentant un radical choisi parmi (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkyl (C_1-C_5) alkyle, cycloalkyl (C_1-C_5) alkyle substitué, R_5 - et R_5 -alkyle- où R_5 étant non substitué ou substitué est tel que défini précédemment, étant entendu que le composé de formule générale (I) ne peut pas être le N-{2-[(4-acétyl)napht-1-yl]éthyl}acétamide,

- les termes "alkyle" et "alkoxy" désignant, sauf mention contraire, des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes "alkényle" et "alkynyle" désignant des groupements insaturés, linéaires ou ramifiés, de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyle" désignant un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "substitué" affecté à "alkyle", "alkoxy", "alkényle", "alkynyle", "cycloalkyle" ou "cycloalkylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy et halogène ;
- le terme "substitué" associé à R_5 et à "phényle", "phénylalkyle" ou "diphénylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy, halogène, hydroxy et trifluorométhyle ;
- leurs énantiomères et diastéréoisomères,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne par exemple les composés de formule (I) dans laquelle :

- R_3 est attaché en position 3 du noyau naphtalène
- R_3 est un hydroxyle,
- R_3 est un (C_2-C_6) alkyle,
- R_3 est un cycloalkylalkyle,
- R_3 est un groupement R_5 -alkyle-,
- R_3 est un groupement R_5 -alkyle- dans lequel R_5 est un phényle,
- R_3 est un groupement R_6 -CO-O-,
- R_3 est un groupement R_6 -CO-,
- R_6 est un (C_1-C_5) alkyle,
- R_6 est un cycloalkyle,
- R_6 est un cycloalkylalkyle,
- R_6 est un phényle,
- R est attaché en position 7 du noyau naphtalène,
- R est un hydrogène,
- R est un hydroxyle,
- R est un alkyle,
- R est un alkoxy,
- R_1 est un hydrogène,
- R_2 est un groupement -CO- R_{40}
- R_2 est un groupement -CS- R_{40} ,
- R_{40} est un alkyle,
- R_{40} est un cycloalkyle,

- R₄₀ est un alkényle,
- R₂ est un groupement -CX-NH-R₄₁,
- X est un oxygène,
- X est un soufre,
- R₄₁ est un alkyle,
- ou R₄₁ est un cycloalkyle.

De façon préférentielle, l'invention concerne les composés suivants :

- N-[2-(7-méthoxy 3-benzoyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-cyclopropylcarbonyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-propionyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-acétyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-acétyl napht-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-hydroxy napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(3,7-dihydroxy napht-1-yl)éthyl]carboxamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-benzyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-éthyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-cyclopropylméthyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-propyl napht-1-yl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy 3-éthyl napht-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et citrique.

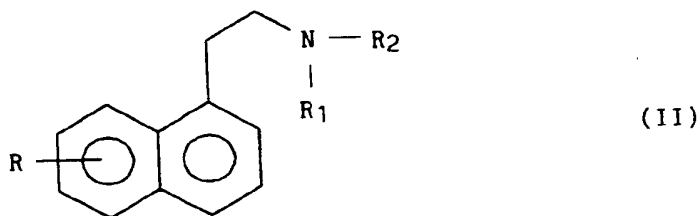
De la même façon, parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition, on peut citer les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert.butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

De façon particulière, les radicaux alkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, ou hexyle.

Les radicaux alkoxy présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, et hexyloxy.

Les halogènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode. Les radicaux cycloalkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle.

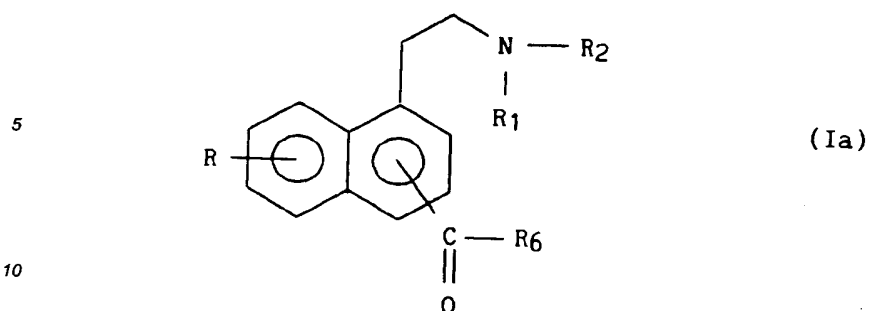
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), dans lequel on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle R, R₁, et R₂ sont tels que définis dans la formule (I), avec un composé de formule (III) :

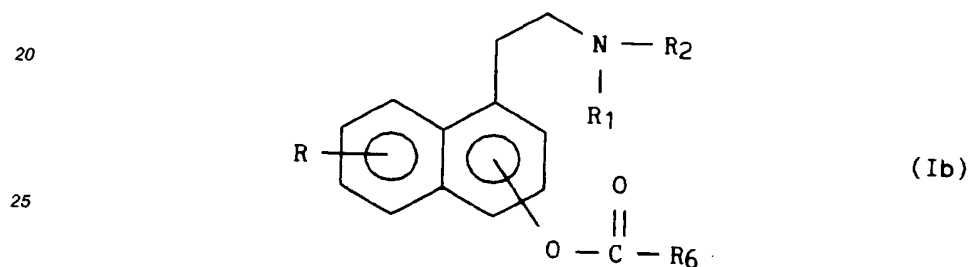


dans laquelle R₆ est tel que défini dans la formule (I),
pour obtenir un composé de formule (Ia) correspondant :



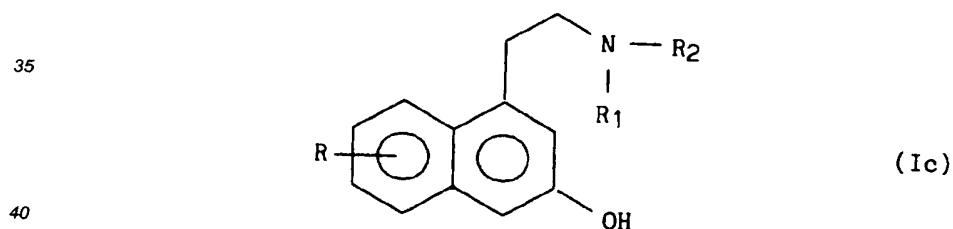
dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment, qui peut être, si on le désire,

- 15
- soit soumis à une oxydation par une réaction de Baeyer-Villiger, pour obtenir un composé de formule (Ib) correspondant :

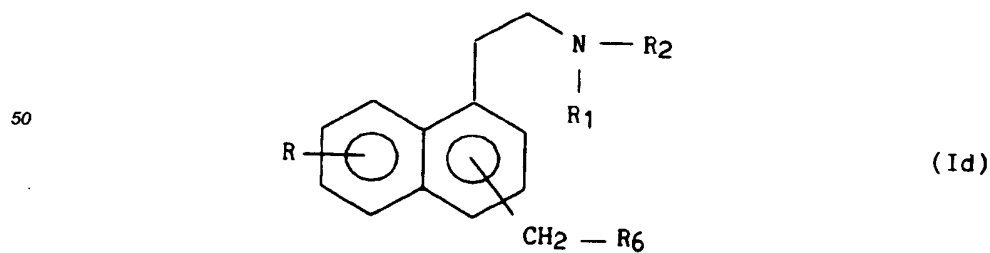


30

dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment, puis si le substituant -O-CO-R₆ est en position 3, soumis à une saponification en présence d'hydroxyde de sodium, pour obtenir un composé de formule (Ic) correspondant :



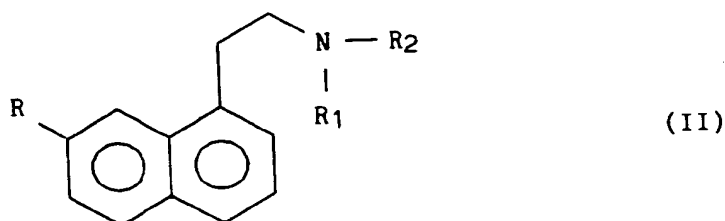
- 45
- soit soumis à une réduction par le mercure et le zinc, en présence de toluène et d'acide chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule (Id) correspondant :



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment, les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic), et (Id) formant l'ensemble des composés de formule (I), composés de formule (I) qui peuvent être,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

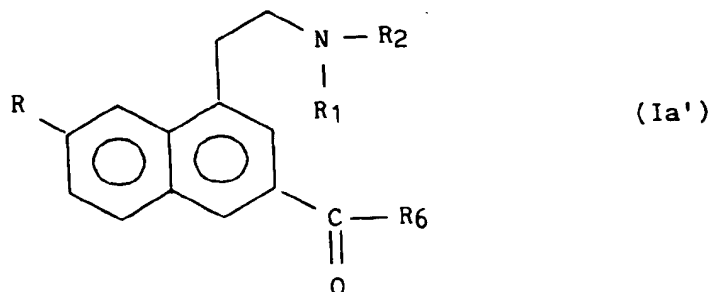
Plus particulièrement, l'invention concerne le procédé de préparation des composés de formule (I'), cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle R_3 est en position 3 du naphthalène, dans lequel on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle R, R_1 , et R_2 sont tels que définis dans la formule (I), avec un composé de formule (III) :

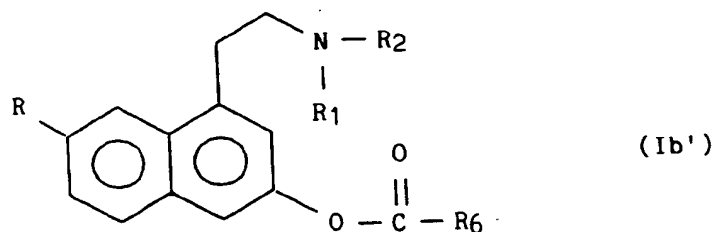


dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I),
pour obtenir un composé de formule (Ia') correspondant :

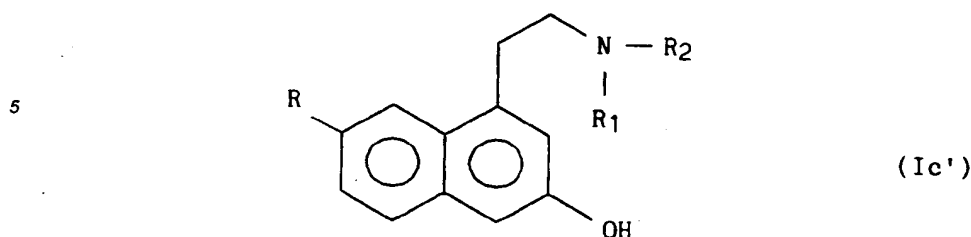


dans laquelle R, R_1 , R_2 et R_6 sont tels que définis précédemment,
qui peut être, si on le désire,

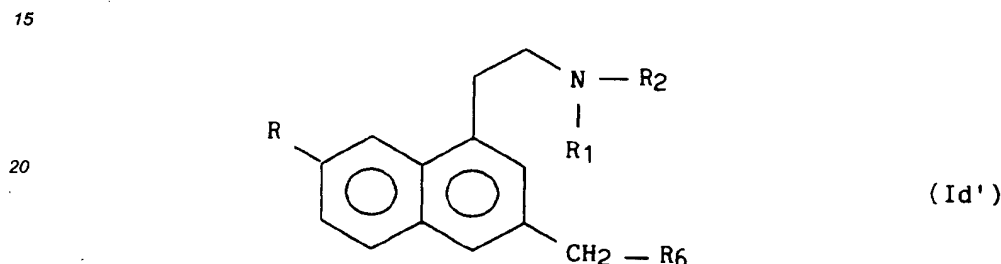
- soit soumis à une oxydation par une réaction de Baeyer-Villiger, pour obtenir un composé de formule générale (Ib') correspondant :



dans laquelle R, R_1 , R_2 et R_6 sont tels que définis précédemment, puis éventuellement soumis à une saponification en présence d'hydroxyde de sodium, pour obtenir un composé de formule (Ic') correspondant :



- 10
- dans laquelle R, R₁, R₂ sont tels que définis précédemment,
- soit soumis à une réduction par le mercure et le zinc, en présence de toluène et d'acide chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule (Id') correspondant :



- 20
- 25
- dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment,
- les composés de formule (Ia'), (Ib'), (Ic'), et (Id') formant l'ensemble des composés de formule (I'), composés de formule (I') qui peuvent être si on le désire,
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
 - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 30
- Les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic), (Id) peuvent également être soumis si R représente -OCH₃, à une réaction de déméthylation par le tribromure de bore. Plus particulièrement les composés de formule (Ia'), (Ib'), (Ic'), (Id') peuvent être soumis, si R représente -OCH₃, à une réaction de déméthylation par le tribromure de bore. Les composés hydroxylés correspondants obtenus font également partis des composés de formule (I) selon l'invention.

Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier selon des procédés bien connus dans la littérature. On se référera plus particulièrement, pour les composés de formule générale (II), aux descriptions du brevet EP 447285 et de la demande de brevet EP 530087.

Les composés thiocarboxamides sont aisément obtenus par l'homme du métier, notamment par utilisation du réactif de Lawesson.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes et sont utiles pour le traitement des troubles mélatoninergiques.

45

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils n'étaient pas toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés bénéfiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que des propriétés avantageuses sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer,

50

55

ainsi que les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers hormonodépendants.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des trou-

bles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, et des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

Les composés de l'invention possèdent également un profil métabolique très avantageux.

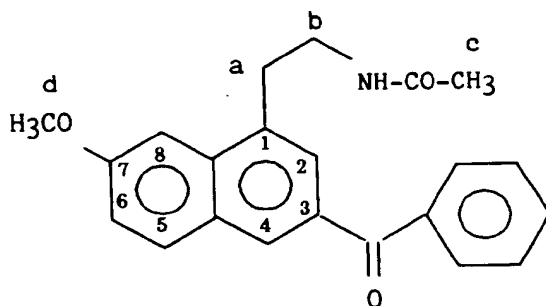
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitement éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou 2 prises, plus particulièrement 1 à 100 mg, par exemple 1 à 10 mg.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



Exemple 1

A une solution de 11 g (45,2 mmole) de N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide et de 7,7 g (57,7 mmole) de AlCl_3 , dans 60 cm^3 de nitrobenzène, ajouter goutte à goutte 57,9 mmole de chlorure d'acide benzoïque, à 12°C et sous azote. Laisser agir pendant 2 heures à 12°C et verser le mélange réactionnel sur la glace. Extraire avec le dichlorométhane, sécher sur le sulfate de magnésium, concentrer puis chromatographier le brut sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 99/1).

On obtient le composé de l'exemple 1 :

- Rendement : 34 %
- Point de fusion : 92°-95°C
- Solvant de recristallisation : Toluène/Hexane
- Masse moléculaire : 365, 411 pour $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$; $1\text{H}_2\text{O}$
- Microanalyse :

	C %	H %
Calculé	72,30	6,34
Trouvé	72,55	6,30

- Infra-Rouge :

- ν N-H (amide) : 3340 cm^{-1}
- ν C=O (cétonique) : 1660 cm^{-1}
- ν C=O (amide) : 1625 cm^{-1}

- RMN (DMSO, d_6) 300 MHz

- 1,84 ppm (singulet, 3H, (Hc))
- 3,23 ppm (triplet, 2H, (Ha))
- 3,37 ppm (quadruplet, 2H, (Hb))

4,00 ppm (singulet, 3H, (H_d))
 7,28 ppm (doublet, 1H, (H₆), J₆₋₅ = 9Hz)
 7,57-7,81 ppm (massif, 7H, [H₂, H₄, H(A)])
 8,00 ppm (doublet, 1H, (H₅), J₅₋₆ = 9 Hz)
 8,14 ppm (multiplet, 2H, (H₈, NH))

EXEMPLES 2 A 15 :

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 2 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLE 3 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

EXEMPLE 4 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE

EXEMPLE 5 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE

EXEMPLE 6 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 7 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 8 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPENTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 9 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 10 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-METHYLUREE

EXEMPLE 11 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-ETHYLUREE

EXEMPLE 12 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-PROPYLUREE

EXEMPLE 13 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-HEXYLUREE

EXEMPLE 14 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE

EXEMPLE 15 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOHEXYLUREE

EXEMPLE 16 A 26 :

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le N-[2(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué en position 7 du naphthalène ainsi que le cas échéant convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 16 : N-[2-(3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 16 bis : N-[2-(7-ETHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

5 EXEMPLE 17 : N-[2-(7-PROPOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 18 : N-[2-(7-PENTOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

10 EXEMPLE 19 : N-[2-(7-ALLYLOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 20 : N-[2-(7-PROPARGYLOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 21 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLETHYLOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

15 EXEMPLE 22 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

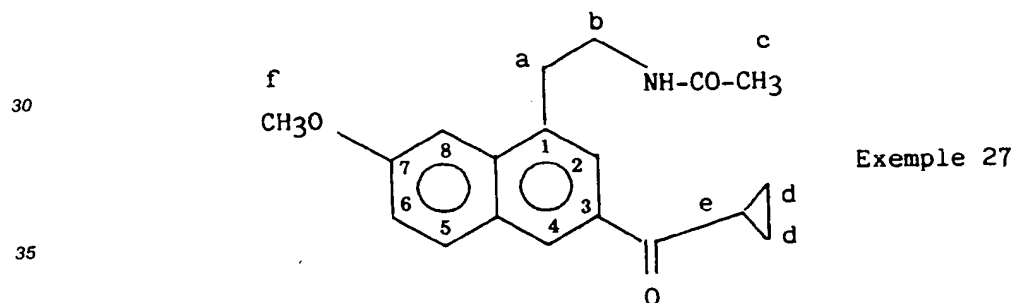
EXEMPLE 23 : N-[2-(7-CYCLOHEXEN-2-YLOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 24 : N-[2-(7-BENZYLOXY-3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

20 EXEMPLE 25 : N-[2-(3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 26 : N-[2-(3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

25 EXEMPLE 27 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



40 En procédant de la même façon que dans l'exemple 1, mais en utilisant pour la réaction d'acylation du chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, on obtient le composé de l'exemple 27 :

- 45
- Rendement : 29 %
 - Solvant de recristallisation : Cyclohexane
 - Point de fusion : 152°C
 - Masse moléculaire : 309, 349 pour C₁₉H₁₉NO₃
 - Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	73,28	6,79	4,49
Trouvé	73,00	6,83	4,38

- 50
- Infra-Rouge :
 - ν N-H (amide) = 3340 cm⁻¹
 - ν C=O (cétonique) : 1660 cm⁻¹
 - ν C=O (amide) : 1630 cm⁻¹
 - RMN (DMSO, d₆)
 - 1,05 ppm (doublet, 4H, (H_d))
- 55

- 1,80 ppm (singulet, 3H, (H_c))
 3,05 ppm (triplet, 1H, (H_e))
 3,20 ppm (triplet, 2H, (H_a))
 3,35 ppm (multiplet, 2H, (H_b))
 5 4,00 ppm (singulet, 3H, (H_f))
 7,30 ppm (doublet, 1H, (H₆) J₅₋₆ = 8,80 Hz)
 7,70 ppm (singulet, 1H, (H₈))
 7,85 ppm (singulet, 1H, (H₂ ou H₄))
 10 8,05 ppm (doublet, 1H, (H₅) J₅₋₆ = 8,80 Hz)
 8,13 ppm (signal, 1H, NH)
 8,65 ppm (singulet, 1H (H₄ ou H₂))

EXEMPLES 28 A 33 :

- 15 En procédant comme dans l'exemple 27 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

20 **EXEMPLE 28 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE**

EXEMPLE 29 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

25 **EXEMPLE 30 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYL CARBOXAMIDE**

EXEMPLE 31 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYL CARBOXAMIDE

30 **EXEMPLE 32 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-METHYL UREE**

EXEMPLE 33 : N-[2-(7-METHOXY 3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-PROPYL UREE

35 **EXEMPLES 34 A 37 :**

- En procédant comme dans l'exemple 27 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthyl]acétamide pour le composé convenablement substitué en position 7 du naphthalène et, le cas échéant convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :
- 40

45

50

55

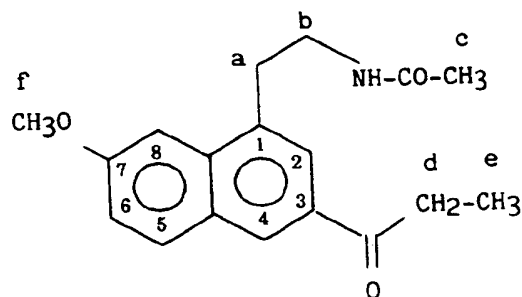
EXEMPLES 34 : N-[2-(3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLES 35 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY 3-CYCLOPROPYL CARBONYL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLES 36 : N-[2-(3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLES 37 : N-[2-(3-CYCLOPROPYLCARBONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 38 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



Exemple 38

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1, mais en utilisant pour la réaction d'acylation le chlorure de propionyle, on obtient le composé de l'exemple 38 :

- Rendement : 47 %
- Solvant de recristallisation : Toluène
- Point de fusion : 141°-143°C
- Masse moléculaire : 299, 255 pour $C_{18}H_{21}NO_3$
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	72,21	7,07	4,68
Trouvé	72,51	6,99	4,52

- Infra-Rouge :

- ν_{N-H} (amide) = 3380 cm^{-1}
- $\nu_{C=O}$ (cétonique) = 1665 cm^{-1}
- $\nu_{C=O}$ (amide) = 1610 cm^{-1}

- RMN (DMSO, d_6)

- 1,13 ppm (triplet, 3H, (H_a))
- 1,83 ppm (singulet, 3H, (H_c))
- 3,15 ppm (multiplet, 4H, (H_a , H_d))
- 3,32 ppm (multiplet, 2H, (H_b))
- 4,00 ppm (singulet, 3H, (H))
- 7,30 ppm (doublet dédoublé, 1H, (H_6) $J_{6-5} = 9,00$ Hz, $J_{6-8} = 2,25$ Hz)
- 7,70 ppm (doublet, 1H, (H_8) $J_{2-6} = 2,25$ Hz)
- 7,80 ppm (singulet, 1H, (H_2 ou H_4))
- 8,00 ppm (doublet, 1H, (H_5) $J_{5-6} = 9,00$ Hz)
- 8,15 ppm (triplet, 1H, (NH))
- 8,50 ppm (singulet, 1H, (H_4 ou H_2))

EXEMPLES 39 A 44 :

En procédant comme dans l'exemple 38 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl] acétamide par le composé convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 39 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLE 40 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

EXEMPLE 41 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 42 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 43 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]N'-METHYL UREE

EXEMPLE 44 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]N'-PROPYL UREE

EXEMPLES 45 à 48 :

En procédant comme dans l'exemple 38 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué en position 7 du naphthalène et, le cas échéant convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

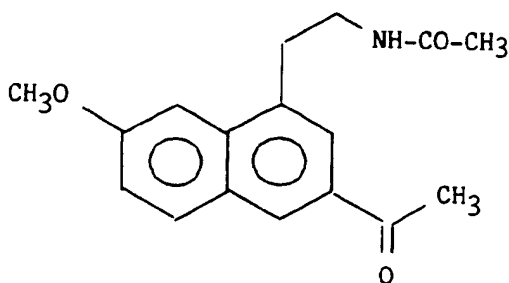
EXEMPLE 45 : N-[2-(3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 46 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY 3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 47 : N-[2-(3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 48 : N-[2-(3-PROPIONYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 49 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



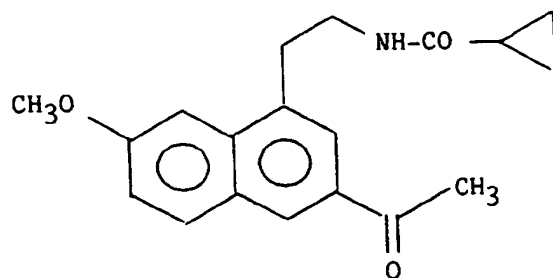
Exemple 49

En procédant comme dans l'exemple 1 en utilisant pour la réaction d'acylation le chlorure d'acétyle, on obtient le composé de l'exemple 49 :

- Masse moléculaire : 285,346 pour $C_{17}H_{19}NO_3$
- Point de fusion : 154,5°C
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	71,56	6,71	4,91
Trouvé	71,41	6,67	4,89

EXEMPLE 50 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE



Exemple 50

En procédant comme dans l'exemple 1 en utilisant comme matière première le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide et le chlorure d'acétyl, on obtient le composé de l'exemple 50.

- Rendement : 31 %
- Point de fusion : 140°-141°C
- Solvant de recrystallisation : Toluène
- Masse moléculaire : 311, 365 pour $C_{19}H_{21}NO_3$
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	73,28	6,79	4,49
Trouvé	73,08	6,74	4,43

- Infra-Rouge :

ν N-H (amide) : 3360 cm^{-1}

ν C = O (cétonique) : 1680 cm^{-1}

ν C = O (amide) : 1600 cm^{-1}

- RMN (DMSO, d_6)

0,65 ppm (multiplet, 4H, (H_d))

2,65 ppm (singulet, 3H, (H_c))

3,20 ppm (triplet, 2H, (H_a))

3,40 ppm (multiplet, 2H, (H_b))

4,00 ppm (singulet, 3H, (H_f))

7,30 ppm (doublet dédoublé, 1H, (H_6) $J_{6-5} = 8,90$ Hz, $J_{6-8} = 2,00$ Hz)

7,60 ppm (doublet, 1H, (H_8) $J_{8-6} = 2,00$ Hz)

7,80 ppm (singulet, 1H, (H_2 ou H_4))

8,00 ppm (doublet, 1H, (H_5) $J_{5-6} = 8,90$ Hz)

8,30 ppm (triplet, 1H, (NH))

EXEMPLES 51 À 63

En procédant comme dans l'exemple 49 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 51 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLE 52 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

5 EXEMPLE 53 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE

EXEMPLE 54 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE

10 EXEMPLE 55 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 56 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPENTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 57 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE

15 EXEMPLE 58 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-METHYL UREE

EXEMPLE 59 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-ETHYL UREE

20 EXEMPLE 60 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-PROPYL UREE

EXEMPLE 61 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-HEXYL UREE

EXEMPLE 62 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOPROPYL UREE

25 EXEMPLE 63 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOHEXYL UREE

EXEMPLE 64 A 75 :

30 En procédant comme dans l'exemple 49 mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide par le composé convenablement substitué en position 7 du naphthalène ainsi que le cas échéant convenablement substitué sur la fonction amide, on obtient les composés des exemples suivants :

35

40

45

50

55

EXEMPLE 64 : N-[2-(3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 65 : N-[2-(7-PENTOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

5 EXEMPLE 66 : N-[2-(7-PROPOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 67 : N-[2-(7-PENTOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 68 : N-[2-(7-ALLYLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

10 EXEMPLE 69 : N-[2-(7-PROPARGYLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 70 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

15 EXEMPLE 71 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

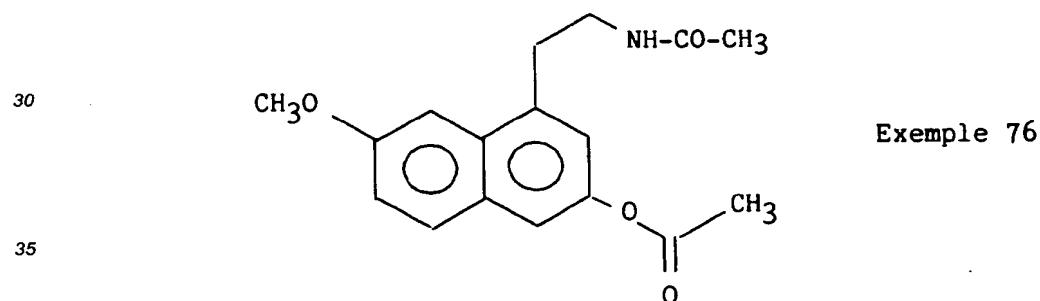
EXEMPLE 72 : N-[2-(7-CYCLOHEXEN- 2-YLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 73 : N-[2-(7-BENZYLOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

20 EXEMPLE 74 : N-[2-(3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

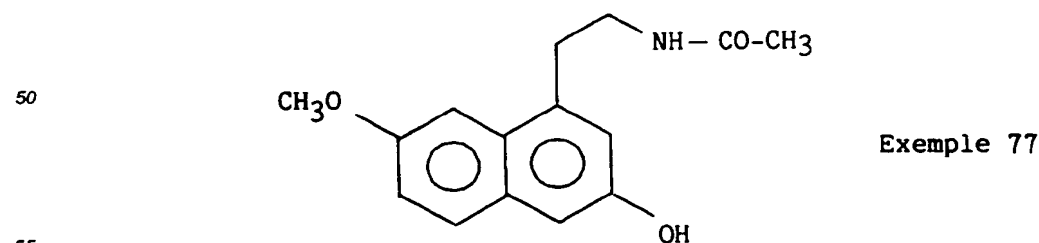
EXEMPLE 75 : N-[2-(3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

25 EXEMPLE 76 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETOXY NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



40 A une solution de 2,8 g (9,81 mmol) de N-[2-(7-méthoxy 3-acétyl naphth-1-yl)éthyl]acétamide, selon l'exemple 49, dans 125 cm³ de méthanol, est ajoutée une solution de 7,6 g (12,3 mmol) de sel de magnésium de l'acide monoperoxyphthalique dans 100 cm³ d'eau ajustée à pH 5 avec NaOH 1N. Agiter à température ambiante pendant 24 heures. Evaporer le méthanol, ajouter NaHCO₃ 1N, extraire avec CH₂Cl₂, sécher sur MgSO₄, filtrer et concentrer. On obtient le composé de l'exemple 76.

45 EXEMPLE 77 : N-[2-(7-METHOXY 3-HYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



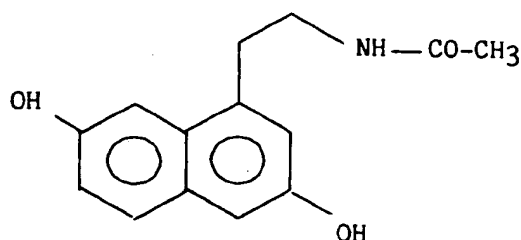
Dissoudre le résidu obtenu dans l'exemple 76, c'est à dire le N-[2- (7-méthoxy 3-acétoxy naphth-1-yl)éthyl]acétamide, dans 200 cm³ de méthanol et traiter avec 250 cm³ de NaOH 0,05 N durant 1 heure à tem-

pérature ambiante. Evaporer le MeOH, amener à pH 12 avec NaOH N, extraire avec CH₂Cl₂, sécher sur MgSO₄, filtrer et concentrer. Chromatographier sur silice éluant avec CH₂Cl₂/MeOH = 98/2. On obtient 2,3 g (35 %) du composé de l'exemple 77.

- Masse moléculaire : 259,307
- Point de fusion : 154,8°C
- solvant de cristallisation : CH₂Cl₂
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	69,48	6,61	5,40
Trouvé	68,75	6,40	5,54

EXEMPLE 78 : N-[2-(3,7-DIHYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



Exemple 78

Dissoudre 0,2 g (0,771 mmol) de N-[2-(7-méthoxy 3-hydroxy naphth-1-yl)]acétamide selon l'exemple 77 dans 5 cm³ de dichlorométhane anhydre.

Refroidir dans un bain de glace et sel. Ajouter goutte à goutte 0,8 cm³ de tribromure de bore 1M. Agiter dans la glace à température ambiante pendant 4 heures. Ajouter à nouveau 0,8 cm³ de tribromure de bore 1M dans CH₂Cl₂. Laisser agiter une nuit à température ambiante. Amener à pH 8 avec NaOH 1N. Extraire avec CH₂Cl₂. Sécher avec Mg SO₄. Evaporer le solvant. Récupérer le produit. Extraire avec l'éthyl méthyl cétone. Sécher sur Mg SO₄. Evaporer le solvant. Purifier le produit sur 30 g de silice. Eluer avec CH₂Cl₂/Me OH 95 : 5. On obtient le produit de l'exemple 78.

- Masse moléculaire : 245,28
- Point de fusion : 171-175°C
- solvants de recristallisation : CH₃CN, MeOH

EXEMPLES 79 A 87

En procédant comme dans les exemples 76 à 78 mais en utilisant le composé naphtylalkylamide convenablement substitué, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLES 79 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETOXY NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLES 80 : N-[2-(7-METHOXY 3-HYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

5 EXEMPLES 81 : N-[2-(3,7-DIHYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLES 82 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETOXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXEMPLES 83 : N-[2-(7-METHOXY 3-HYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

10 EXEMPLE 84 : N-[2-(3,7-DIHYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

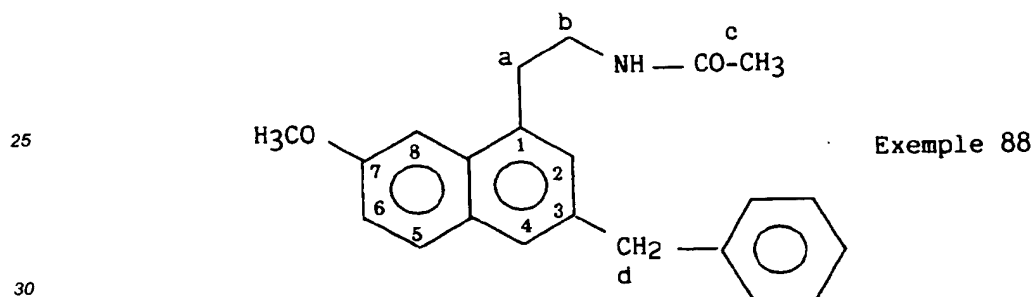
EXEMPLE 85 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETOXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

15 EXEMPLE 86 : N-[2-(7-METHOXY 3-HYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 87 : N-[2-(3,7-DIHYDROXY NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYL CARBOXAMIDE

EXEMPLE 88 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

20



Une solution de 72 mg de chlorure mercurique dans 5,5 cm³ d'eau est ajoutée à 3,6 g de zinc en poudre.
Agiter pendant 30 minutes.

35 Laisser décanter et éliminer l'eau.

Ajouter alors 3,6 cm³ d'eau à cet amalgame, puis 3,6 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, puis 5,26 mmoles de N-[2-(7-méthoxy 3-benzoyl naphth-1-yl)éthyl]acétamide préparé selon l'exemple 1, et 25 cm³ de toluène. Porter à reflux pendant 2 heures, extraire la phase organique, laver à l'eau, sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer à sec.

40

On obtient le composé de l'exemple 88.

- Rendement : 35 %
- Point de fusion : 85°-87°C
- Solvant de recristallisation : Toluène
- 45 - Masse moléculaire : 333,411 pour C₂₂ H₂₃ NO₂
- Microanalyse :

50

	C %	H %	N %
Calculé	79,24	6,95	4,20
Trouvé	78,93	6,94	4,22

- Infra-Rouge :

55

ν N-H (amide) : 3220 cm⁻¹

ν C = O (amide) : 1610 cm⁻¹

ν C = O (aromatique) : 1590 cm⁻¹

- RMN (DMSO, d₆)

1,80 ppm (singulet, 3 H, (H_c))
 3,00 - 3,45 ppm (massif, 4 H, (H_a, H_b))
 3,90 ppm (singulet, 3 H, (O CH₃))
 4,00 ppm (singulet, 2 H, (H_d))
 7,00 - 7,80 ppm (massif, 10 H, H aromatique)
 8,00 ppm (signal, 1H, (NH))

EXEMPLES 89 A 114 :

En procédant comme dans l'exemple 88 mais en partant des exemples 2 à 26, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 89 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLE 90 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

EXEMPLE 91 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE

EXAMPLE 92 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE

EXAMPLE 93 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 94 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 95 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPENTYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 96 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 97 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-METHYLUREE

EXAMPLE 98 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-ETHYLUREE

EXAMPLE 99 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-PROPYLUREE

EXAMPLE 100 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-HEXYLUREE

EXAMPLE 101 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE

EXAMPLE 102 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL] N'-CYCLOHEXYLUREE

EXAMPLE 103 : N-[2-(3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 104 : N-[2-(7-ETHOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 105 : N-[2-(7-PROPOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 106 : N-[2-(7-PENTOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 107 : N-[2-(7-PROPARGYLOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 108 : N-[2-(7-PROPARGYLOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 109 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLMETHYLOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 110 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

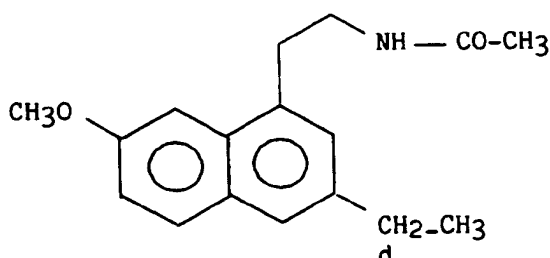
EXAMPLE 111 : N-[2-(7-CYCLOHEXEN-2-YLOXY 3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 112 : N-[2-(7-BENZYLOXY-3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

EXAMPLE 113 : N-[2-(3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 114 : N-[2-(3-BENZYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 115 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



Exemple 115

A partir du N-[2-(7-méthoxy-3-acétyl napht-1-yl)éthyl]acétamide préparé selon l'exemple 49, et en procédant de la même façon que dans l'exemple 88, on obtient le composé de l'exemple 115.

Masse moléculaire : 271,363 pour $C_{17}H_{21}NO_2$

Point de fusion : 104 - 105 °C

- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	75,25	7,80	5,16
Trouvé	74,99	8,12	5,08

EXEMPLES 116 A 141 :

En procédant comme dans l'exemple 115 mais en partant des exemples 50 à 75, on obtient les composés des exemples suivants :

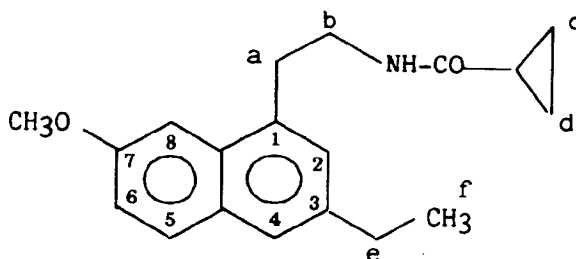
EXEMPLE 116 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

EXEMPLE 117 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE

EXEMPLE 118 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE

EXEMPLE 119 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE

EXEMPLE 120 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE



Exemple 120

- Rendement : 38 %
- Point de fusion : 116°-118°C
- Solvant de recristallisation : Cyclohexane
- Masse moléculaire : 297,381 pour $C_{19}H_{23}NO_2$
- Infra-Rouge :
 - ν N-H (amide) = 3240 cm^{-1}
 - ν C = O (amide) = 1620 cm^{-1}
- RMN (DMSO, d_6)
 - 0,70 ppm (multiplet, 4 H, (H_d))
 - 1,25 ppm (triplet, 3 H, (H_f))
 - 1,60 ppm (multiplet, 1 H, (H_c))
 - 2,70 ppm (quadruplet, 2 H, (H_e))
 - 3,10 ppm (triplet, 2 H, (H_a))
 - 3,35 ppm (multiplet, 2 H, (H_b))
 - 3,90 ppm (singulet, 3 H, (OCH_3))
 - 7,10 ppm (doublet, 1 H, (H_8), $J_{6-5} = 8,33$ Hz)
 - 7,15 ppm (singulet, 1 H, (H_8))
 - 7,50 ppm (singulet, 2 H, (H_2 , H_4))
 - 7,70 ppm (doublet, 1 H, (H_5), $J_{5-6} = 8,33$ Hz))

A partir du N-[2-(7-méthoxy 3-cyclopropylcarbonyl napht-1-yl)éthyl]acétamide préparé selon l'exemple 27, et en procédant de la même façon que dans l'exemple 88, on obtient le composé de l'exemple 142.

- Rendement : 37,5 %
- Point de fusion : 89°-90°C
- Solvant de recristallisation : Cyclohexane
- Masse moléculaire : 301,885 pour $C_{19}H_{23}NO_2 + 1/4 H_2O$
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	75,58	7,84	4,63
Trouvé	75,65	7,74	4,49

- Infra-Rouge :

ν N-H (amide) : 3240 cm^{-1}

ν C = O (amide) : 1625 cm^{-1}

- RMN (DMSO, d_6)

0,20 ppm (multiplet, 2 H, (H_g))

0,50 ppm (multiplet, 2 H, (H_f))

1,05 ppm (multiplet, 1 H, (H_e))

1,85 ppm (singulet, 3 H, (H_c))

2,60 ppm (doublet, 2 H, (H_d), $J = 6,84$ Hz)

3,10 ppm (triplet, 2 H, (H_a))

3,30 ppm (multiplet, 2 H, (H_b))

3,90 ppm (singulet, 1 H, (OCH_3))

7,15 ppm (doublet dédoublé, 1 H, (H_6), $J_{6-5} = 8,90$ Hz $J_{6-8} = 2,40$ Hz)

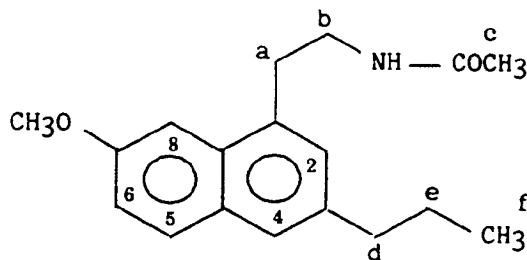
7,25 ppm (singulet, 1 H, (H_8), $J_{8-6} = 2,40$ Hz)

7,55 ppm (multiplet, 2 H, (H_2 , H_4 Hz))

7,80 ppm (doublet, 1 H, (H_5), $J_{5-6} = 8,90$ Hz)

8,10 ppm (triplet, 1 H, (NH))

EXEMPLE 143 : N-[2-(7-METHOXY 3-PROPYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



A partir du N-[2-(7-méthoxy 3-propionyl napht-1-yl)éthyl]acétamide préparé selon l'exemple 38, et en procédant de la même façon que dans l'exemple 88, on obtient le composé de l'exemple 143.

- Rendement : 60 %
- Point de fusion : 80°-82°C
- Solvant de recristallisation : Ether de pétrole
- Masse moléculaire : 285,371 pour $C_{18}H_{23}NO_2$
- Microanalyse :

	C %	H %	N %
Calculé	75,75	8,12	4,91
Trouvé	75,46	7,95	4,90

- Infra-Rouge :

ν N-H (amide) : 3230 cm^{-1}

ν C = O (amide) : 1620 cm^{-1}

ν C = C (aromatique) : 1600 cm^{-1}

- RMN (DMSO, d_6)

0,90 ppm (triplet, 3 H, (H_f), $J = 8,35$ Hz)

1,65 ppm (multiplet, 2 H, (H_e))

1,80 ppm (singulet, 3 H, (H_c))

2,65 ppm (triplet, 2 H, (H_d), $J = 7,49$ Hz)

3,10 ppm (triplet, 2 H, (H_a))

3,30 ppm (multiplet, 2 H, (H_2))

3,90 ppm (singulet, 3 H, (OCH_3))

7,10 ppm (multiplet, 2 H, (H_6 , H_2))

7,50 ppm (singulet, 1 H, (H_4))

7,55 ppm (doublet, 1 H, (H_8), $J_{8-6} = 1,95$ Hz)

7,75 ppm (doublet, 1 H, (H_5), $J_{5-6} = 8,39$ Hz)

8,10 ppm (triplet, 1 H, (NH))

EXEMPLE 144 A 148 :

En procédant comme dans les exemples 1, 49, 50, 115 et 120 mais en partant des composés thiocarboxamides correspondants, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 144 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]THIOACETAMIDE

EXEMPLE 145 : N-[2-(7-METHOXY 3-BENZOYL NAPHT-1-YL)ETHYL]THIOACETAMIDE

EXEMPLE 146 : N-[2-(7-METHOXY 3-ACETYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLTHIOCARBOXAMIDE

EXEMPLE 147 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]THIOACETAMIDE

EXEMPLE 148 : N-[2-(7-METHOXY 3-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLTHIOCARBOXAMIDE

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL50 entraînant la mort de 50% des animaux, a été évaluée. La DL50 des produits testés est supérieure à 1000 mg.kg^{-1} pour les composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : TEST DES QUATRE PLAQUES

Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme.

30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il

reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

5 **EXEMPLE C : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE**

L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémasters de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.

10 Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO₂/N₂ 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- 15 - sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité per os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg⁻¹ par jour.

20 On n'a constaté aucune différence dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémasters normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

25 En fait, chez les animaux traités, la vitesse des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

30 **EXEMPLE D : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES**

A des groupes de six souris, on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite 35 reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

40 **EXEMPLE E : EFFETS DES COMPOSES DE L'INVENTION SUR LES RYTHMES CIRCAIDIENS D'ACTIVITE LOCOMOTRICE DU RAT**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'élaborer un modèle pharmacologique utile pour rechercher des ligands mélatoninergiques.

45 Les effets des composés de l'invention sont testés sur de nombreux paramètres et en particulier sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets des composés testés sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

50 **PROTOCOLE :**

Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12 h de lumière par 24 h (LD 12:12). 55 Après 2 à 3 semaine d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12:12, les

rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement.

RESULTATS :

Les résultats des tests montrent clairement que les composés de l'invention sont d'intéressants agents thérapeutiques pour le traitement des désordres du rythme circadien.

EXEMPLE F : MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE

L'activité sur la douleur a été recherchée chez la souris (23-25 g) selon un protocole dérivé de la technique décrite par SIEGMUND (SIEGMUND E.A., R.A. CADMUS & GOLU, J. Pharm. Exp. Ther. 119, 1874, 1954).

Les souris, réparties par randomisation en lots de 12 animaux, ont reçu le traitement par voie orale (excipient pour les témoins) 1 heure avant l'injection intra-péritonéale d'une solution hydroalcoolique de phényl-p-benzoquinone (Sigma) à 0,02%. Les étirements sont dénombrés entre la 5ème et 10ème minute après l'injection. Il est apparu que les composés de l'invention possèdent une activité analgésique.

EXEMPLE G : TEST DE BINDING AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE SUR LA PARS TUBERALIS DE MOUTON

Le binding aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisé selon les techniques classiques sur la Pars Tuberalis de mouton, tel que décrit dans "Journal of Neuroendocrinology, vol. 1, N°1, 1989".

Il apparaît que les composés de l'invention se lient de façon très spécifique aux récepteurs de la mélatonine, avec une affinité supérieure à celle de la mélatonine elle-même.

EXEMPLE H : TEST DE COMPETITION AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE SUR DES MEMBRANES DE CELLULES DU CERVEAU DE POULET GALLUS DOMESTICUS

Les animaux utilisés sont des poulets (*Gallus domesticus*) âgés de 12 jours. Ils sont sacrifiés entre 13 et 17 heures le jour de leur arrivée. Les cerveaux sont rapidement prélevés et congelés à -200°C puis conservés à -80°C. Les membranes sont préparées selon la méthode décrite par Yuan et Pang (1991). La fixation de la mélatonine sur les membranes est réalisée selon un protocole établi d'après Rivkees et al. (1989). Brièvement, la [¹²⁵I] mélatonine est incubée en présence des membranes dans une solution tamponnée à pH7.4 pendant 60 min à 25°C. A l'issue de cette période, la suspension membranaire est filtrée (Whatman GF/C). La radioactivité retenue sur le filtre est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman® LS 6000.

Les produits utilisés sont :

- . 2[¹²⁵I] mélatonine
- . mélatonine
- . produits courants
- . molécules originales

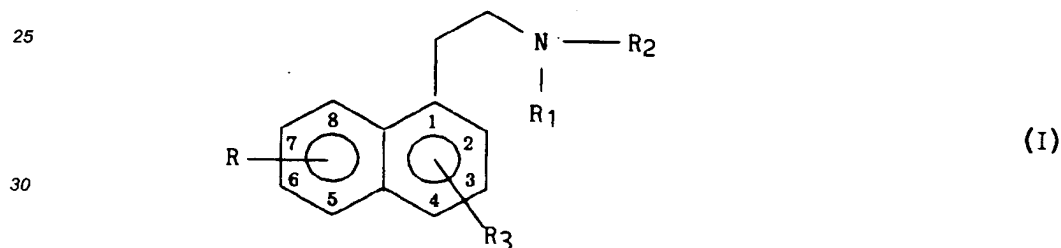
En screening primaire, les molécules sont testées à 2 concentrations (10^{-7} et 10^{-5} M). Chaque résultat est la moyenne de n=3 mesures indépendantes. Les molécules actives retenues d'après les résultats du screening primaire ont fait l'objet d'une détermination quantitative de leur efficacité (IC_{50}). Elles sont utilisées à 10 concentrations différentes.

Ainsi les valeurs d' IC_{50} trouvées pour les composés préférés de l'invention, qui correspondent aux valeurs de l'affinité montrent que la liaison des composés testés aux récepteurs mélatoninergiques est, de façon surprenante, très puissante.

EXEMPLE I : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

Comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(7-méthoxy 3-éthyl napht-1-yl)éthyl]acétamide . Formulation pour préparer 1000 comprimés.

5	N-[2-(7-méthoxy 3-éthyl napht-1-yl)éthyl]acétamide	5 g
	Amidon de blé	15 g
10	Amidon de maïs	15 g
	Lactose	15 g
	Stéarate de magnésium	2 g
15	Silice	1 g
	Hydroxypropyl cellulose	2 g

20 Revendications**1. Composés de formule générale (I) :**

dans laquelle :

- 35
- R représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué et -O-R' ; avec R' représentant un hydrogène ou un radical alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyl, phénylalkyle substitué, diphenylalkyle, ou diphenylalkyle substitué ;
 - R₁ représente un hydrogène ou un alkyle ;
 - R₂ signifie

40

a)



dans lequel X¹ représente un atome de soufre ou d'oxygène et R₄₀ représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, alkényle, alkényle substitué, alkynyle et alkynyle substitué ;

ou

b)



dans laquelle X^2 représente un soufre ou un oxygène et R_{41} représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle ;

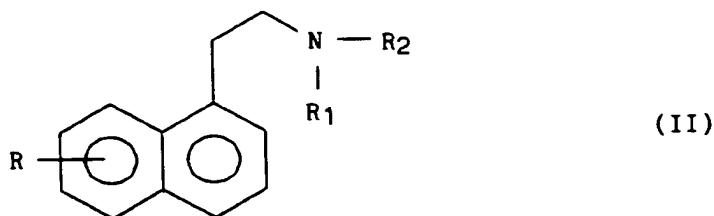
• R_3 représente un radical choisi parmi :

- (C_2-C_6) alkyle,
- (C_2-C_6) alkyle substitué,
- cycloalkylalkyle,
- cycloalkylalkyle substitué,
- alkényle,
- alkényle substitué,
- alkynyle,
- alkynyle substitué,
- hydroxyle en position 3,
- R_5 -alkyle-, avec R_5 étant substitué ou non substitué et représentant un radical choisi parmi pyridyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyrimidyle, indolyle, benzofuryle, benzothiényne, quino-
lyle et isoquinolyle ;
- R_6 -CO-O- ,
- et R_6 -CO- ,

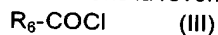
avec R_6 représentant un radical choisi parmi (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkyl (C_1-C_5) alkyle, cycloalkyl (C_1-C_5) alkyle substitué, R_5 - et R_5 -alkyle- où R_5 étant non substitué ou substitué est tel que défini précédemment, étant entendu que le composé de formule générale (I) ne peut pas être le N-{2-[(4-acétyl)napht-1-yl]éthyl}acétamide,

- les termes "alkyle" et "alkoxy" désignant, sauf mention contraire, des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes "alkényle" et "alkynyle" désignant des groupements insaturés, linéaires ou ramifiés, de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyle" désignant un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "substitué" affecté à "alkyle", "alkoxy", "alkényle", "alkynyle", "cycloalkyle" ou "cycloalkylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy et halogène ;
- le terme "substitué" associé à R_5 et à "phényle", "phénylalkyle" ou "diphénylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy, halogène, hydroxy et trifluorométhyle ;
- leurs énantiomères et diastéréoisomères,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

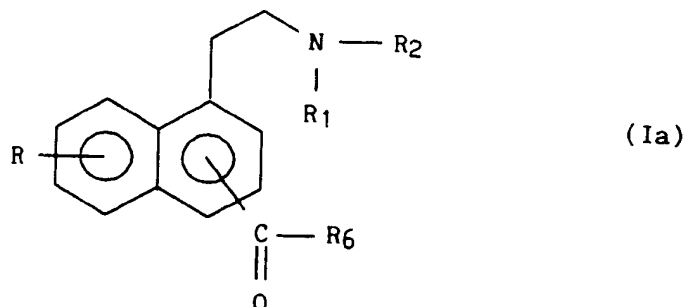
2. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 3-benzoyl napht-1-yl)éthyl]acétamide
3. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 3-acétyl napht-1-yl)éthyl]acétamide.
4. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 3-acétyl napht-1-yl)éthyl]cyclopropylcarboxamide.
5. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 3-éthyl napht-1-yl)éthyl]acétamide.
6. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 3-propyl napht-1-yl)éthyl]acétamide.
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle R, R₁, et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (III) :

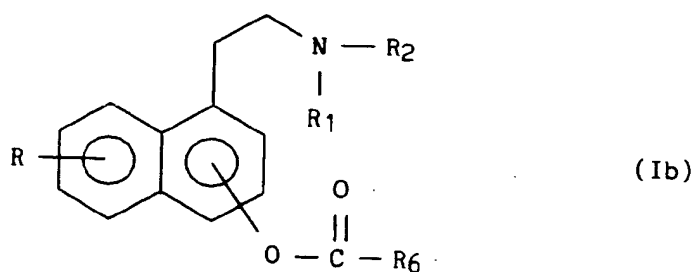


dans laquelle R₆ est tel que défini dans la revendication 1,
pour obtenir un composé de formule (Ia) correspondant :

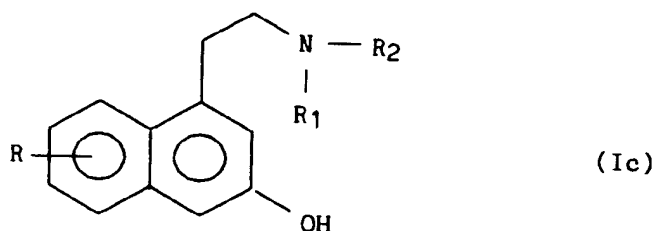


dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment,
qui peut être, si on le désire,

- soit soumis à une oxydation par une réaction de Baeyer-Villiger, pour obtenir un composé de formule (Ib) correspondant :

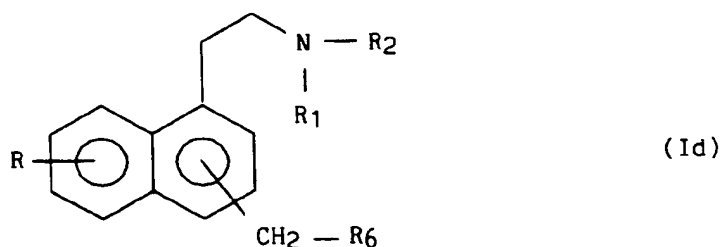


dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment, puis si le substituant -O-CO-R₆ est en position 3 soumis à une saponification en présence d'hydroxyde de sodium, pour obtenir un composé de formule (Ic) correspondant :



dans laquelle R, R₁, R₂ sont tels que définis précédemment,

- soit soumis à une réduction par le mercure et le zinc, en présence de toluène et d'acide chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule (Id) correspondant :



10 dans laquelle R, R₁, R₂ et R₆ sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic), et (Id) formant l'ensemble des composés de formule (I),
composés de formule (I) qui peuvent être,

- 15
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
 - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20
8. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon la revendication 1 ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 25
9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 sont utiles pour le traitement des troubles mélatoninergiques.
- 30
10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, et des troubles de l'appétit et de l'obésité.



(11) Numéro de publication : **0 662 471 A3**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94402789.5**

(22) Date de dépôt : **06.12.94**

(51) Int. Cl.⁶ : **C07C 233/31, C07C 233/61, C07C 233/18, C07C 233/60, C07C 327/42, C07C 327/46, C07C 275/24, C07C 275/26, A61K 31/16, A61K 31/17, A61K 31/18**

(30) Priorité : **07.12.93 FR 9314630**

(43) Date de publication de la demande : **12.07.95 Bulletin 95/28**

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

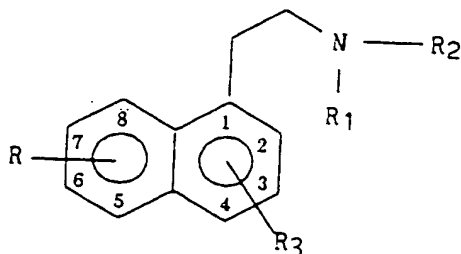
(88) Date de publication différée de rapport de recherche : **02.08.95 Bulletin 95/31**

(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Depreux, Patrick**
75 rue Nationale
F-59280 Armentières (FR)
Inventeur : **Hait Mansour, Hamid**
122/303 rue d'Archimède
F-59100 Roubaix (FR)
Inventeur : **Lesieur, Daniel**
20 rue de Verdun
F-59147 Gondcourt (FR)
Inventeur : **Lefoulon, François**
8 rue Salesse
F-45000 Orléans (FR)
Inventeur : **Renard, Pierre**
50 Avenue de Villeneuve l'Etang
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : **Adam, Gérard**
9 Clos du Mesnil- Route du Pecq
F-78600 Le Mesnil Le Roi (FR)
Inventeur : **Delagrance, Philippe**
52 Avenue Victor Cresson
F-92130 Issy Les Moulineaux (FR)

(54) **Dérivés naphtaléniques ayant une affinité pour les récepteurs de la mélatonine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.**

(57) L'invention concerne les dérivés de formule (I) :

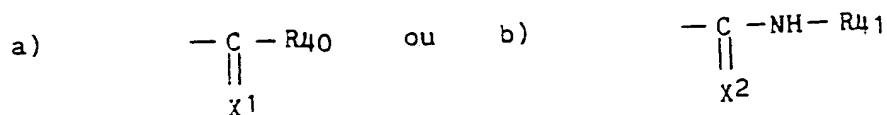


(I)

dans laquelle

R représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué et -O-R'; avec R' représentant un hydrogène ou un radical alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyl, phénylalkyle substitué, diphenylalkyle, ou diphenylalkyle substitué ;
R₁ représente un hydrogène ou un alkyle ;
R₂ signifie

EP 0 662 471 A3



dans lequel X^{1/2} représente un atome de soufre ou d'oxygène et R₄₀ représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, cycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle substitué, alkényle, alkényle substitué, alkynyle et alkynyle substitué et R₄₁ représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle ;

R₃ représente un radical choisi parmi :

(C₂-C₆) alkyle,

(C₂-C₆) alkyle substitué,

cycloalkylalkyle,

cycloalkylalkyle substitué,

alkényle,

alkényle substitué,

alkynyle,

alkynyle substitué,

hydroxyle en position 3,

R₅-alkyle-, avec R₅ étant substitué ou non substitué et représentant un radical choisi parmi pyridyle, phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrimidyle, indolyle, benzofuryl, benzothiényl, quinolyle et isoquinolyle ;

R₆-CO-O- ,

et -R₆-CO- ,

Les composés de l'invention possédaient une activité sur le système mélatoninergique. Ils sont donc de candidats pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 2789

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.8, 1992, WASHINGTON US pages 1484 - 1486 S. YOUS ET AL. 'Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor' * le document en entier *	1-10	C07C233/31 C07C233/61 C07C233/18 C07C233/60 C07C327/42 C07C327/46 C07C275/24 C07C275/26
A	WO-A-89 01472 (NELSON RESEARCH) * page 4 - page 5; revendications 1-5 *	1-10	A61K31/16 A61K31/17 A61K31/18
A,D	EP-A-0 562 956 (ADIR ET COMPAGNIE) * page 7, ligne 49 - page 8, ligne 1; revendications; exemples *	1-10	
A,D	EP-A-0 530 087 (ADIR ET COMPAGNIE) * page 3, ligne 23 - ligne 35; revendications; exemples *	1-10	
A,D	EP-A-0 447 285 (ADIR ET COMPAGNIE) * page 5, ligne 2 - ligne 15; revendications; exemples *	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07C C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 21 Mars 1995	Examinateur Seufert, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 01.82 (P04C02)

THIS PAGE BLANK (USPTO)